

HAEMORHEOLOGIAI FAKTOROK ÉS OXIGÉN SZABADGYÖKÖS REAKCIÓK SZEREPE SZEMÉSZETI KÓRKÉPEKBEN

Ph.D. ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Dr. VÉKÁSI JUDIT
PTE ÁOK Szemészeti Klinika

Iskola- és programvezető: Prof. Dr. Hideg Kálmán

PÉCS, 2002.

Tartalomjegyzék:

Rövidítések jegyzéke	2
Bevezetés	3
Célkitűzések	8
Módszerek és beteganyag	9
Eredmények	16
Következtetések	21
Közlemények	25
Köszönetnyilvánítás	27

Gyakrabban használt rövidítések jegyzéke:

Htc: haematocrit

Vvt: vörösvértest

AI: aggregatios index

RCTT: relative cell transit time

HES: hydroxy-ethyl starch

PBS: phosphate buffered saline

PMS: phenazin-methosulphat

RNI: reaktív nitrogén intermedierek

ROI: reaktív oxigén intermedierek

AMD: Age-related macular degeneration

ROP: retinopathy of prematurity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FLAG: fluorescein angiographia

ISZB: ischaemiás szívbetegség

Bevezetés

A WHO adatai szerint a világ gazdaságilag fejlett országaiban az utóbbi évtizedekben a különböző vascularis betegségek állnak a mortalitási statisztikák élén, s vezető helyüket várhatóan az új évezred első negyedében is megtartják. Mindezek miatt ezen betegségek primaer és secundaer prevenciója, a kezelés lehetőségei a kutatók és klinikusok érdeklődésének középpontjában állnak.

A rheologia (áramlástan) a különböző anyagok erőhatásra bekövetkező deformálódásával, áramlási tulajdonságaival foglalkozó tudomány. Ennek egy részét képezik a testfolyadékokkal, s ezen belül speciálisan a vérrel foglalkozó tudományágak, a biorheologia illetve a haemorheologia.

A rheologia alaptörvénye a Poiseuille törvény, mely jó közelítéssel alkalmazható az emberi érrendszerre is. Kimondja, hogy valamely érszakaszon mérhető átáramlást (Q) elsősorban az ér sugara (r), a perfúziós nyomás (dp), az érszakasz hossza (l), valamint a vér viszkozitása (η) határozzák meg:

$$Q = dp * \frac{r^4 * \pi}{8 * l * \eta}$$

A vér fontos tulajdonsága, hogy nem-newtoni folyadék lévén "viszkozitása" korrekt módon csak függvény formájában fejezhető ki, egyetlen adattal nem jellemezhető. A klinikai gyakorlatban mindig bizonyos nyírófeszültséghez illetve sebességgrádienshez tartozó viszkozitás értékekről beszélünk, s ezeket hasonlítjuk össze.

A teljes vér - mint szuszpenzió - viszkozitását több tényező együttesen befolyásolja, amelynek főbb meghatározói a következők:

- haematocrit (a szuszpendált részecskék mennyisége),
- plazma viszkozitás (a szuszpenziós folyadék tulajdonsága),
- vvt aggregatio (a szuszpendált részecskék mérete),
- vörsejt deformabilitás (a szuszpendált részecskék saját belső súrlódása).

Az emberi vér heterogén szuszpenzió, amely különböző méretű és koncentrációjú sejteket tartalmaz. Az érrendszerben történő véráramlás rheológiai jellemzőit ezen sejteknek egymáshoz és az érfalhoz való viszonya határozza meg.

Haemorheologiai vizsgálatokat a klinikum számos területén végeznek. A szemészetben a vascularis eredetű retinopathiák etiológiájának tisztázásában használják fel elsősorban, miután a kóros haemorheologiai eltérések bizonyítottan szerepet játszanak különböző szemészeti betegségek kifejlődésében.

A vascularis betegségek egy részében a hyperviszkozitás mint secundaer jelenség észlelhető, melyet a véráramlás csökkenése eredményez akár a lokális vascularis elváltozások, akár a keringési elégtelenség kialakulása következtében.

A keringés lassúbbodása a vvt-k aggregatioját okozza, mely mint circulus vitiosus tovább rontja a már meglassult véráramlást. Ilyen esetekben már az enyhén emelkedett viszkozitás is meghatározó szerepet játszhat.

Hypertensiv retinopathia

A felnőttek körében a hypertonia a leggyakrabban előforduló cardiovascularis megbetegedés, amelynek következtében kialakult macro- és microangiopathiáknak súlyos komplikációi lehetnek. Ezek egyike a hypertensiv retinopathia. A hypertonia súlyosságától függő szemfenéki elváltozások régóta ismertek.

Mérsékelt emelkedett vérnyomás esetén enyhébb fokú angiopathiát észlelünk (szűkebb artériák, kisebb mértékű kaliberingadozások, jelzett arteriolovenosus kereszteződések). Előrehaladottabb stádiumban ezek az elváltozások erőteljesebbé válnak, szembetűnő tortuositás is megjelenhet. Ezek mellett különböző alakú vérzések is kialakulhatnak, melyek általában a kapilláris endothelkárosodás következtében jönnek létre.

A cotton-wool (C-W) gócok egy arteriola elzáródása következtében kialakult fokális ischaemiára utalnak, melyek száma, nagysága, alakja különböző lehet. A microaneurysmák főleg a C-W-gócok körül helyezkednek el, s kialakulásuk a kapillárisfal körülírt gyengeségeire vezethető vissza.

Retinális oedemák is létrejöhetnek, melyek alapja az erek folyadékáteresztése. Papillaoedema is jelentkezik az occludált arteriolák következtében kialakult ischaemia és a károsodott ereken átszivárgó plazma miatt. A papilla határa először mosódottá válik, majd az oedema fokozódásával a prominencia egyre jobban szembetűnik.

Retinopathia diabetica

A diabeteses retinopathia a diabetes mellitus súlyos microangiopathias következménye, mely az alapbetegség kialakulása után 5-15 évvel jelentkezik, még a gondosan beállított diabeteses betegek többségében is.

A diabeteses retinopathia kialakulásának mechanizmusa ezideig pontosan nem ismert. Az első olyan megfigyelés, mely arra utalt, hogy diabetes mellitusban a vér áramlási tulajdonságai megváltoznak, Ditzel nevéhez fűződik 1955-ben, amikor diabeteses betegek conjunctiva ereiben fokozott vörösvértest (vvt) aggregatitot figyelt meg. Cogan 1961-ben emelkedett plazma viszkozitást, Skovborg 1966-ban emelkedett teljes vér viszkozitást talált. A 70-es évek közepén Little vizsgálatai kimutatták, hogy a fokozott vörösvérsejt aggregatioért a plazma proteinek közül elsősorban a fibrinogén tehető felelőssé. McMillan az erythrocyták fokozott rigiditását találta diabeteses betegek vizsgálata során.

Diabeteses betegeknél újabb irodalmi adatok is jól igazolják a haemoreologiai eltérések jelenlétét, azonban ezideig sem tisztázott, hogy ezek elsődleges szerepet játszanak-e a microvascularis eltérések kialakulásában, vagy csak tovább komplikálják a már meglévő angiopathiát.

A diabetesben látható retinális elváltozások nem diabetes specifikusak. Hasonlókat láthatunk más, elégtelen perfúziót okozó haematológiai és vascularis megbetegedésekben, mint pl. myeloma multiplex, sarlósejtes anaemia, szemfenéki vénás occlusio, stb.

Szemfenéki érocclosurek

Az életkor előrehaladtával a vascularis betegségek számának növekedésével a vena centralis retinae occlusioja egyre gyakrabban kialakuló kórkép. A diabeteses retinopathia után a leggyakoribb vascularis elváltozás.

Mind törzsocclusionál, mind ágocclusionál a visualis prognózis szorosan összefügg a nonperfúziós kapillaris területek, a retinális ischaemia nagyságával. Kiterjedt retinális ischaemia neovascularisatiót eredményez a papillán, a retinán, az irisen, és a csarnokzugban, melyeknek üvegtesti vérzés, elülső csarnok bevézés (hyphaema) és neovascularis glaucoma lehet a következménye. Súlyos

esetekben nem tisztuló üvegtesti vérzés és tractiós ideghártya leválás esetén vitrectomia elvégzésére kerül sor.

Befolyásolja a látásélességet a macula állapota is, hiszen ischaemiás macula, cystoid macula oedema, kemény exsudátumokkal társuló macula oedema, subretinalis fibrosis és epiretinalis membrán is kialakulhat.

Az irodalomban sok szerző igazolta az occlusios betegeknél kimutatott kóros haemorheologiai paramétereket, melyeknek nemcsak a betegség kialakulásában, hanem lefolyásának progressziójában is szerepük lehet.

Az arteria centralis retinae elzáródását leggyakrabban az arteria carotis internából leszakadt scleroticus plaque okozza. Kiesewetter 1983-ban igazolta ebben a betegségcsoportban a kóros haemorheologiai eltéréseket.

Primaer nyitott zugú glaucoma

A simplex glaucoma jellemzője a nyitott zug mellett kialakuló magas szemnyomás, papilla excavatio és rost típusú látótérkiesés.

A mai ismereteink szerint a rendszeresen ellenőrzött, gyógyszeresen vagy műtétilag beállított normális szemnyomású simplex glaucomás betegek látótérkiesései progressziójának oka elsősorban vascularis eredetű.

A papilla vérellátását az ellátó kiserek átmérője, a bennük uralkodó perfúziós nyomás, a vascularis resistencia és az erek autoregulációs képessége határozza meg.

Amennyiben az autoreguláció elégtelenné válik, a papillakárosodás és a következményes látótérkiesés progresszió kialakulását már az enyhén megemelkedett vérviszkozitás is eredményezheti.

A haemorheologiai paraméterek szerepének vizsgálata mellett fontos kutatási területünk az ischaemia sejtszintű és molekuláris mechanizmusainak és mindkét téma tekintetében a gyógyszerhatások vizsgálata.

A szabadgyökök olyan molekulák vagy molekularészek, amelyek külső elektronhéjukon egy vagy több párosítatlan elektront tartalmaznak. Mivel az elektronok párképzőek, egy ilyen párosítatlan elektron jelenléte a szabadgyököt partner keresésére készteti, ezért a szabadgyökök kémiaiailag igen reakcióképesek. Az igen nagy reakciókészségű, az enzim-koordinált védőmechanizmusok alól

kiszabadult gyökös és nem-gyökös, főként oxigén és nitrogén atomokat tartalmazó molekulák, közti termékek (intermedierek; ROI, RNI) az élő szervezet molekuláit sokrétű folyamatban, ún. oxidatív stresszben károsíthatják. Ezen folyamatok teljes vagy részleges kivédésére bonyolult enzimatis és non-enzimatis antioxidáns kompenzációs mechanizmusok léteznek. A szabadgyökök detektálása az igen rövid életidejük és rövid térbeli hatótávolságuk miatt nagyon bonyolult, így inkább a gyökök által mediált reakciók végtermékeit (pl.: lipid peroxidok, nitrotirozin, nitritek), vagy az általuk okozott károsodás mértékét (pl.: kálium kiáramlás, vvt deformabilitás változás/rigiditás, enzimaktivitás, nukleinsav károsodás), illetve az ellenük fellépő védekező mechanizmusok aktivitását (SOD, kataláz, GSS szintek) észlelhetjük és mérhetjük. A potenciálisan reaktív oxigén intermedierek által okozott károsodások közvetett vizsgálatára a rendszerbe vitt mesterséges vagy természetes gyökfogókat, illetve gyök-keltő rendszereket használhatunk.

Az oxido-redukciós folyamatok, valamint azok rendellenességei ismereteink szerint központi szerepet játszanak az érrelmeszesedés kialakulásában, különböző vascularis betegségek létrejöttében. Ezek a folyamatok az erek falát alkotó endothel- és simaizomsejtek, valamint a velük működési egységet képező vérsejtek (makrofágok, fehérvérsejtek, thrombocyták, vörösvérsejtek) belsejében és felszínén mennek végbe. A rossz vérellátású sejtekben kóros oxido-redukciós folyamatok zajlanak, amelyek során károsodik normális anyagcseréjük, fehérjéik és lipid összetevőik kórosan változnak, s hasonló változások a véráramlás helyreállása után, a reperfüzió során is létrejönnek. Az alap kórállapot mellett a kezelés (gyógyszeres és nem gyógyszeres) is megnövelheti a ROI mennyiségét a szövetekben, s ennek következtében lipid peroxidációt, protein oxidációt és DNS károsodást okozhat.

A fenti reakciók során enzim, fehérje és nukleinsav károsodás jöhet létre. A fehérjék sérülése egyrészt membránkárosodáshoz, másrészt egyes enzimek specifikus aktivitásának elvesztéséhez vezethet. A DNS károsodást a repair mechanizmusok kijavítják, de ha állandósul mutációhoz, a sejt pusztulásához vezethet, vagy karcinogén hatású lehet.

Sok kutató foglalkozott az antioxidánsok szerepével a szemészeti betegségek pathogenesisét illetően. Számos tanulmány jelent meg e szakterületen (pl. glaucoma simplex, időskori szürkehályog, age-related macular degeneration

(AMD), retinopathia prematurorum (ROP), chronicus uveitis, vascularis betegségek és diabeteses retinopathia körében.

Célkitűzések

1. In vitro körülmények között kívántuk tanulmányozni a szabadgyök generátor phenazin-methosulphat (PMS) károsító hatását a vörösvértest membránra, s ennek kivédési lehetőségeit. Mértük, hogy az oxidatív stressz során hogyan alakul a vörösvértestek mechanikai tulajdonsága, milyen mértékben változik a deformálhatóság és ezáltal a viszkozitás. Ennek során kifejlesztettünk egy olyan rheologiai modellt, melyben ezen károsító hatás egyszerű mérési módszerekkel detektálható és ugyanakkor antioxidánsok hatásai is tesztelhetők. Ezen kísérletsorozatban célunk volt több vascularis támadáspontú gyógyszer hatásainak tanulmányozása.

2. A teljes vérben végbemenő vvt aggregatio mérése során tanulmányozni kívántuk több, különböző elven működő mérőmódszerrel kapott eredmények összehasonlíthatóságát. A két legelterjedtebb műszeres módszer (Myrenne aggregométer és LORCA aggregométer) által kapott mérési eredményeket hasonlítottuk össze.

3. Hypertensív retinopathiás betegekben kívántuk elemezni a haemorheologiai faktorok változását. Összefüggéseket kerestünk a haemorheologiai paraméterek értéke és a szemfenéki elváltozások súlyossága között.

4. Diabeteses retinopathiás betegekben is mérni kívántuk a haemorheologiai faktorok alakulását. Összefüggéseket kerestünk a haemorheologiai paraméterek értéke, a szemfenéki kép, valamint a vércukorértékek között.

5. Első ízben észlelt, papillakép és/vagy látótér eltérés miatt glaucomás kivizsgálásra került alacsony nyomású simplex glaucomás betegek körében kívántuk meghatározni a haemorheologiai faktorok jelentőségét, melyek

elsősorban a vascularis eredetű papilla károsodás kialakulásával tehetők felelőssé a betegség létrejöttéért.

6. Különböző vascularis eredetű retinopathiás betegekben a kórosan emelkedett haemorheológiai paraméterek változását kívántuk elemezni HES-sel (Hydroxy-Ethyl Starch) végzett isovolaemiás haemodilutio után. Összefüggéseket kerestünk a haemorheológiai faktorok javulása, és a látásélesség változása között.

Módszerek és beteganyag

1. Rheológiai modell a szabadgyök generátor PMS (phenazin-methosulphat) membránkárosító hatásának és a kivédés gyógyszeres lehetőségeinek detektálására

1.1. Vérminták előkészítése: Egészséges önkéntesektől 40 ml vénás vért vettünk Vacutainer rendszerrel a cubitalis vénából, melyet Na-heparinnal antikoaguláltunk. A teljes vért 2500 g-n 10 percig centrifugáltuk, a plazmát és a buffy coat-ot eltávolítottuk, majd a vörösvértesteket PBS-sel (phosphate buffered saline; pH 7.4; ozmolaritás 300 mOsm; 10 mM glukóz tartalom) kétszer mostuk. Az utolsó mosást követően a felülúszót eltávolítottuk és a vvt-eket ismételtan reszuspendáltuk PBS pufferben. A minták (a kontroll minta kivételével) 1 mM PMS-t, a gyógyszerrel kezelt minták egy gyógyszer adott koncentrációját is tartalmazták. A 20%-os htc-ra beállított mintákat 37 °C-on 120 percig inkubáltuk. Az inkubációt követően a mintákat 2500 g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a felülúszó eltávolítása után a filtrációs méréseket PBS pufferrel 10%-os htc-ra beállított mintákon végeztük. A mintákban szereplő cerebrovasculáris gyógyszerek hatását az in vivo maximális szérum koncentrációban, valamint ennek tízszeres és százszoros töménységében vizsgáltuk. A timolol tanulmányozásakor az in vivo maximális koncentrációt, valamint ennek ötszörösét alkalmaztuk.

1.2. Pentoxiphyllin (Sigma) védő hatásának vizsgálata: 4-4 ml mintát inkubáltunk vízfürdőben 37°C-on 2 órán keresztül; 1./ kezelés nélkül; 2./ + 1 mM PMS; 3./ + 1 mM PMS + 0.5 μ M (0.139 mg/ml) pentoxiphyllin; 4./ + 1 mM PMS

+ 5 μ M (1.39 mg/ml) pentoxiphyllin; 5./ + 1 mM PMS + 50 μ M (13.9 mg/ml) pentoxiphyllin. Az inkubáció 0. és 120. percében mintát vettünk az extracelluláris Na^+ és K^+ szintek meghatározására.

1.3. Piracetam (Sigma) védő hatásának vizsgálata: 4-4 ml mintát inkubáltunk vízfürdőben 37°C-on 2 órán keresztül; 1./ kezelés nélkül; 2./ + 1 mM PMS; 3./ + 1 mM PMS + 50 μ M (7.1 mg/ml) piracetam; 4./ + 1 mM PMS + 500 μ M (71 mg/ml) piracetam; 5./ + 1 mM PMS + 5000 μ M (710 mg/ml) piracetam. Az inkubáció 0. és 120. percében mintát vettünk az extracelluláris Na^+ és K^+ szintek meghatározására.

1.4. Vinpocetin (Cavinton, Richter Gedeon) védő hatásának vizsgálata: 4-4 ml mintát inkubáltunk vízfürdőben 37°C-on 2 órán keresztül; 1./ kezelés nélkül; 2./ + 1 mM PMS; 3./ + 1 mM PMS + 0.05 μ M (0.0175 mg/ml) vinpocetin; 4./ + 1 mM PMS + 0.5 μ M (0.175 mg/ml) vinpocetin; 5./ + 1 mM PMS + 5 μ M (1.75 mg/ml) vinpocetin. Az inkubáció 0. és 120. percében mintát vettünk az extracelluláris Na^+ és K^+ szintek meghatározására.

1.5. Timolol (Sigma) védő hatásának vizsgálata: 4-4 ml mintát inkubáltunk vízfürdőben 37°C-on 2 órán keresztül; 1./ kezelés nélkül; 2./ + 1 mM PMS; 3./ + 1 mM PMS + 3 μ M (1.3 mg/ml) timolol; 4./ + 1 mM PMS + 15 μ M (6.5 mg/ml) timolol. Az inkubáció 0. és 120. percében mintát vettünk az extracelluláris Na^+ és K^+ szintek meghatározására.

1.6. Vvt deformabilitás mérése: A vvt deformabilitást (RCTT - relative cell transit time) St. George elven működő Carat FT-1 filtrométerrel (CARAT Kft., Budapest) mértük. A vvt szuszpenziót 5 μ m átmérőjű Nucleopore filteren folyattuk át. A filtrációs rátát négy pár fényforrás és detektor méri. A computerizált rendszer automatikusan analizálja az átfolyás arányát, s ezen keresztül az eltömeszelődési rátát. Kísérleteinkben 4 vízcsm-es filtrációs nyomást alkalmaztunk. Valamennyi mérést szobahőmérsékleten végeztük, és mindegyik mintán háromszor ismételtük.

1.7. A felülúszó kálium koncentrációjának meghatározása: A vizsgálatokat OMSZÖV OE 581 (OMSZÖV, Magyarország) digitális lángfotométerrel végeztük.

2. A vörösvértest aggregatio mérési módszerei

A vörösvérsejt aggregatio méréséhez a vért a cubitalis vénából Vacutainer rendszerrel vettük le, melyet Lithium-heparinnal (143 IU / 4,5 ml) anticoaguláltunk. Valamennyi mérést natív haematocrit mellett, a vérvételtől számított 2 órán belül végeztünk el. A haematocrit meghatározása micro-haematocrit centrifugával történt. A fibrinogén koncentráció méréséhez Clauss módszert használtunk. A LORCA aggregométerrel végzett méréseket 37°C-on, míg a többit szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) végeztük.

2.1. A fibrinogén koncentráció hatásának vizsgálata a vörösvérsejt aggregatióra fibrinogén oldat segítségével in vitro történt. A vért egészséges önkéntesektől cubitalis vénából vettük le, és 1,5 mg/ml EDTA-val anticoagulálva a méréseket 3 órán belül végeztük el. A fibrinogént (2% liofilizált humán fibrinogén; American Diagnostica Inc., Greenwich, CT, USA) foszfát-pufferben (PBS: 0.030 M KH_2PO_4 + Na_2HPO_4 , 0.122 M NaCl; pH = 7.4, 295 ± 5 mOsmol/kg) oldottuk. A teljes vért 2000 g-n 10 percig centrifugáltuk, melynek során a vörösvérsejteket szeparáltuk. A plazmát és a buffy coat-ot eltávolítottuk. Ezután a vörösvérsejteket háromszor mostuk: kétszer PBS oldatban, majd harmadszor fibrinogén oldatban. A maradék buffy coat-ot minden centrifugálás után eltávolítottuk. A mosott vörösvérsejteket ezután fibrinogén oldatban (0.5, 0.6, 0.75, 0.9 és 1.0 mg/ml) reszuszpendáltuk. Az aggregációs méréseket Myrenne aggregométerrel $41,0 \pm 0,3\%$ haematocrit mellett szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) végeztük el.

2.2. MA-1 Myrenne Aggregométer (Myrenne GmbH, Németország): Ez a vvt aggregométer egy átlátszó kúp-sík nyírási kamrát tartalmaz és a Schmid-Schönbein által leírt fényáteresztő-képesség változás alapján működik. A technika lényege az, hogy a vvt szuszpenzió fényáteresztő-képessége megnő abban az esetben, ha az egyedülálló vvt-k aggregátumokat ("pénztekercs képződés") formálnak, hiszen az ezen komplexumok között kialakuló sejtszegény terek több fény átjutását teszik lehetővé. Az aggregatio mértékét az aggregációs index-szel (AI_M , AI_{M1}) jellemeztük. A méréseket szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) végeztük. Az aggregométer két módban működtethető: M és M1. Mindkét mérés során a 25 μl vérmintát 600 1/s sebességgrádienssel 10 másodpercig disaggregáltuk, majd a

sebességgrádiens hirtelen nullára (M mód), vagy igen alacsonyra: 3 1/s-ra (M1 mód) csökken, miközben a készülék a vérminta fénytranszmissziójának megváltozása alapján aggregatios indexet számít. A fénytranszmissziót befolyásolja a vérminta haematocrit értéke, haemoglobin koncentrációja, a haemoglobin molekulák oxigéntelítettsége és a vérplazma turbiditása

2.3. LORCA (**L**aser-assisted **O**ptical **R**otational **C**ell **A**nalysér) Aggregométer (Mechatronics, Hollandia): A LORCA alapvetően a Myrenne aggregométerhez hasonló elven működik, azonban itt a fényáteresztő-képesség változása helyett a mérések alapja a laser háttér-szórás változás detektálása a nyírási kamrában a nyírásnak kitett (disaggregált), illetve nyugalomban lévő (aggregátumokat formáló) vérmintákban. A mérések itt temperált (esetünkben 37°C-os) hőmérsékleten történnek. Az aggregatios index (AI_L) számítása a laser háttér-szórás változás adatainak digitalizálását és computeres feldolgozását követően történik.

3. Haemorheologiai paraméterek meghatározása

A vérvételek standard módon a véna cubitalisból történtek. A minták előkészítése és a mérések szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), a vérvételtől számítva legkésőbb 5 órán belül megtörténtek.

3.1. Plazma és teljes vér viszkozitás mérése: A viszkozitás méréseket Hevimet 40 számítógépes kapilláris viszkoziméteren (Hemorex, Budapest) végeztük. A viszkoziméter két, temperált olajfürdőbe merülő, teflonból készült kapilláris csőből áll, melyek belső átmérője 0.6 mm, hossza pedig 500 mm. A beépített termosztát segítségével a mérőcsövek hőmérséklete állandóan 37°C-on tartható. A viszkoziméterben a nyomásgrádiens a folyadék saját hidrosztatikus nyomásából származik. A kiértékeléshez a meniszkusz pontos helyzet-idő diagramját egy opto-elektronikus rendszer érzékeli, s a műszer egy interface-n keresztül IBM computerhez csatlakozik. A folyási görbéből az e célra készített software segítségével számolhatók a viszkozitás értékei. Az értékelés során, a hazai és nemzetközi konvencióknak megfelelően, általában a 90 1/s sebességgrádiensnél mért adatokat használtuk. Mérési módszerünkkel itt a látszólagos

teljes vér viszkozitás normál értékének felső határa 4.5 mPas körüli, a plazma viszkozitás normál értékének felső határa pedig 1.3 mPas körüli.

3.2. Haematocrit meghatározása: Heraeus (Németország) micro-haematocrit centrifugával.

3.3. Fibrinogén szint mérése: nephelometriás módszerrel .

4. Szemészeti vizsgálatok és beavatkozások

4.1. A hypertóniás betegek anamnesis felvétele után a távoli látásélesség pontos meghatározását (előbb korrekció nélkül, majd szükség esetén korrekcióval) végeztük el, majd a szemnyomás applanatis tonométerrel történt mérését követően - tágított pupilla mellett - direkt ophthalmoscoppal és Goldmann-féle hármastükörrel végeztük el a szemfenékvizsgálatot. A látásélesség meghatározásához a Snellen - féle visus táblát használtuk.

4.2. Diabeteses betegek részletes kórelőzményének felvétele után pontos távoli látásélesség meghatározást végeztünk a Snellen - tábla alapján, melyet a szem első statusának megítélésére réslámpa vizsgálat Haag - Streit réslámpával, és applanatis tonométerrel szemnyomásmérés követett. Ezek után került sor a pupillatágításra, majd direkt ophthalmoscoppal és Goldmann-féle hármastükörrel a szemfenékvizsgálatra. A fundus pontos megítélésére fluorescein angiographias (FLAG) vizsgálatot is végeztünk. Valamennyi diabeteses beteg klinikánk laserambulanciájának gondozása alatt állt, akiknél az Argon laser kezeléseket az ETDRS ajánlása alapján végeztük.

4.3. Papillakép és/vagy látótér eltérés miatt glaucomás kivizsgálás céljából első ízben észlelt betegek anamnesis felvétele után a távoli és közeli látásélesség pontos meghatározása történt. Ezt követte a látótér vizsgálata, melyet Humphrey automata periméterrel (Company of the Carl Zeiss Group) végeztünk. Ezután Haag-Streit réslámpás vizsgálattal a szem első statusának megítélését követően applanatis tonometriával megmértük a szemnyomást, majd Goldmann-féle hármastükörrel gonioscopiás vizsgálatot végeztünk a csarnokzug megítélése céljából. A szemfenék vizsgálatára direkt ophthalmoscopot használtunk, valamint a papillakép regisztrálására, illetve a későbbiekben az excavatio fokozódásának pontos megítélésére stereo fundus fotót (TOPCON Corp., Japán) készítettünk. A glaucomás kivizsgálás során első nap többször, majd a továbbiakban naponta

háromszor mértük a szemnyomást, mellyel a szemnyomás nagyságát, napszaki ingadozását, valamint a két szem közötti eltérések mértékét kívántuk feltárni.

4.4. Haemodilutio: Hypertensiv retinopathiás, vénás occlusios és AMD-s (age-related macular degeneration) betegek pontos távoli látásélesség, applanatis tonometria, a szem elülső státuszának réslámpás vizsgálata után mydriasisban direkt ophthalmoscoppal és Goldmann-féle hármastükörrel szemfenékvizsgálatot végeztünk, melyet FLAG (fluorescein angiographia) vizsgálattal egészítettünk ki. A szemészeti vizsgálatot követő nap reggelén éhgyomri vérvétel történt, a laboratóriumi vizsgálat tartalmazta a haemorheológiai paraméterek vizsgálatát is. Az eredmények birtokában döntöttünk az isovolaemiás haemodilutio elvégzéséről, melynek során 500 ml vénás vér lebocsátása után 500 ml 200.000 D molekulásúlyú HES (Hydroxy-Ethyl Starch) oldatot infundáltunk 1 óra alatt. A kontroll laboratóriumi vizsgálatokat a haemodilutio befejezése után 1 órával, 1 héttel és 1 hónappal végeztük. A szemészeti vizsgálatra a haemodilutio után 1 hónappal került sor, mely a látásélesség vizsgálatából, szemnyomás ellenőrzésből, réslámpa vizsgálatból és tágitott pupilla melletti szemfenék vizsgálatból állt, melyet direkt ophthalmoscoppal és Goldmann-féle hármastükörrel végeztünk.

5. Beteganyag

Munkánkban a klinikai vizsgálatok során 162 beteg és 156 egészséges önkéntes vérmintájának mérése során kapott eredményeinket ismertetjük, az in vitro mérésekhez 6 egészséges önkéntes vérmintáját használtuk.

5.1. Az összehasonlító vvt aggregatio mérések során 62, inhomogén csoportból (egészséges önkéntesek, diabetes mellitusos és ischaemiás szívbeteg) származó vérmintát vizsgáltunk.

5.2. Hypertoniás betegek

Különböző súlyosságú hypertoniás betegek haemorheológiai paramétereinek vizsgálata, s azok összefüggése a szemfenéki érelváltozások súlyosságával: 33 essentialis hypertoniás beteg (átlagéletkor: 55 ± 11 év).

A szemfenéki elváltozások súlyossága (Keith, Wagener, Barker) alapján 8 beteg tartozott az 1-es, 18 beteg tartozott a 2-es és 7 beteg a 3-as csoportba. Negyedik stádiumba sorolható beteget nem észleltünk.

5.3. Diabeteses betegek

Diabeteses retinopathiás betegek plazma glukóz szintjének és haemorheológiai paramétereinek vizsgálata: 30 diabeteses beteg (átlagéletkor: 57 ± 12 év).

5.3.1. Non-proliferatív retinopathiás betegek körében: 22 beteg.

5.3.2. Preproliferatív és proliferatív retinopathiás betegek körében: 8 beteg.

5.4. Simplex glaucomás /low tension/ betegek haemorheológiai paramétereinek vizsgálata: 25 glaucomás beteg (átlagéletkor: 54 ± 8 év).

5.5. Haemodilution átesett 12 beteg (átlagéletkor: 63 ± 14 év).

5.5.1. Hypertensív retinopathiás betegek körében (II-III stádium): 3 beteg.

5.5.2. Vena centralis retinae occlusio betegek körében: 5 beteg.

5.5.3. Száraz típusú AMD-s (age-related macular degeneration) betegek körében: 4 beteg.

5.6. Egészséges kontrollok

5.6.1. Hypertóniás betegek haemorheológiai paramétereinek összehasonlító vizsgálatánál: 32 egészséges kontroll (átlagéletkor: 32 ± 6 év).

5.6.2. Diabeteses betegek haemorheológiai paramétereinek összehasonlító vizsgálatánál: 41 egészséges kontroll (átlagéletkor: 30 ± 10 év).

5.6.3. Simplex glaucomás betegek haemorheológiai paramétereinek összehasonlító vizsgálatánál: 68 egészséges kontroll (átlagéletkor: 36 ± 6 év).

5.6.4. Haemodilution átesett betegek haemorheológiai paramétereinek összehasonlító vizsgálatánál: 15 egészséges kontroll (átlagéletkor: 33 ± 7 év).

5.7. Egészséges önkéntesek az in vitro mérésekhez: 6 fiatal, egészséges férfi.

Statisztikai értékelés

Az adatokat középérték, SD, SEM és Student-féle "t"-próba segítségével értékeltük. Az eredmények interpretálásához a $p < 0.05$ eltéréseket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

1. Rheológiai modell a szabadgyök generátor PMS membránkárosító hatásának és a kivédés gyógyszeres lehetőségeinek detektálására

A tanulmányozott gyógyszerek antioxidáns hatását - a PMS okozta RCTT növekedés mérséklése alapján - százalékos formában, az alábbi képlet szerint értékeltük:

$$\% = (RCTT_{PMS} - RCTT_{PMS+gyógyszer}) / (RCTT_{PMS} - RCTT_{kontroll}) \times 100$$

A PMS okozta K^+ kiáramlás gyógyszer hatására kialakult csökkenését százalékos formában az alábbi képlet szerint adtuk meg:

$$\% = (K^+_{PMS} - K^+_{PMS+gyógyszer}) / (K^+_{PMS} - K^+_{kontroll}) \times 100$$

A PMS-sel kezelt mintákban a kontroll mintához viszonyítva jelentős mértékben fokozódott a vvt-k rigiditása, csökkent a filtrálhatóságuk, és szignifikánsan ($p < 0.001$) megnyúlt az átlagos vörösvértest tranzitidő (RCTT).

A PMS hatására kialakult sejtmembrán károsodás következtében kálium áramlott ki a sejtekből, és a felülúszó kálium koncentrációja szignifikánsan ($p < 0.001$) megemelkedett a kontroll mintához viszonyítva.

1.1. Pentoxiphyllin: Az inkubációs elegy pentoxiphyllin tartalma dózisfüggően a deformabilitás javulásához, illetve a kálium kiáramlás csökkenéséhez vezetett, azonban szignifikáns hatást csak a maximális, $50 \mu M$ gyógyszerkoncentráció esetén észleltünk (RCTT: $p < 0.05$, kálium kiáramlás csökkenés: $p < 0.01$).

1.2. Piracetam: $50 \mu M$ koncentrációban a gyógyszer védő hatása nem volt kimutatható. Nagy, $500 \mu M$ és $5000 \mu M$ koncentráció esetén az antioxidáns hatás már jelentős és statisztikailag is szignifikáns volt, mind a deformabilitás javulása, mind a kálium kiáramlás csökkenésének tekintetében ($500 \mu M$: $p < 0.01$, $5000 \mu M$: $p < 0.001$).

1.3. Vinpocetin: Már alacsony (terápiás), $0.05 \mu M$ koncentráció mellett jelentős, statisztikailag szignifikáns ($p < 0.01$) antioxidáns hatás jelentkezett, mely

a gyógyszer 10x-es és 100x-os koncentrációjakor (0.5 μ M és 5 μ M) még kifejezettebb volt (0.5 μ M: $p < 0.01$, 5 μ M: $p < 0.001$).

1.4. Timolol: 3 μ M koncentráció alkalmazásánál védőhatást nem tudtunk detektálni, míg 15 μ M koncentráció esetén a gyógyszer jelentős, statisztikailag szignifikáns ($p < 0.05$) membránvédő hatása volt észlelhető, mely a deformabilitás javulásában és a kálium kiáramlás csökkenésében egyaránt kimutatható volt.

2. Különböző elven működő vvt aggregációs módszerek összehasonlítása

A fibrinogén koncentráció hatása a vörösvérsejt aggregációra teljes vér vizsgálata során azt mutatta, hogy a vvt aggregatio magasabb fibrinogén szintek mellett fokozódik. A részletesebb értékelés kimutatta, hogy 4.5 g/l plazma fibrinogén koncentráció felett azonban az aggregációs index-ek tovább már nem nőttek. A jelenség hátterében az aggregatio és disaggregatio folyamatában bekövetkezett egyensúlyi állapot áll, melyben a magasabb fibrinogén szint által szinte maximális mértékben létrehozott vörösvérsejt pénztekercsképződés mellett a disaggregációra ható tényezők játszanak szerepet.

Az összes minta analízise alapján a fibrinogén szint szignifikánsan korrelált a LORCA aggregációs index-szel (AI_L) ($p < 0.01$), ugyanakkor a fibrinogén és a Myrenne aggregométer M és M_1 módban végzett mérések között szignifikáns korrelációt nem tudtunk igazolni. A két aggregométer eredményei közötti különbség magyarázatául részben a működési hőmérsékletek eltérése (az alacsonyabb, szobahőmérsékleten működő Myrenne esetében az aggregatio csökkenhet a vvt-k kisebb deformabilitása által) szolgálhat.

Amennyiben a magas fibrinogén szintű mintákat (> 4.5 g/l) kizártuk az értékelésből, akkor már nemcsak a LORCA ($p < 0.01$), hanem a Myrenne aggregométer M_1 módban kapott eredményei is szignifikánsan ($p < 0.05$) korreláltak a fibrinogén szinttel. A LORCA aggregométer mérési eredményei nem függenek lényegesen a vérminta haematocritjától. Az M_1 módban alkalmazott Myrenne aggregométer esetén a vörösvérsejtek lassú mozgása miatt a sejtek közel kerülnek egymáshoz, és ez kedvez az aggregatio kialakulásának, míg az M módban történő vizsgálat során a megállított véráramlás mellett kevesebb és kisebb aggregátumok keletkeznek.

A humán vérmintához hasonlóan az in vitro, fibrinogén oldattal végzett vörösvérsejt aggregációs vizsgálatok eredményei is azt támasztják alá, hogy a vvt aggregatio magasabb fibrinogén szint mellett fokozódik, azonban az emelkedett fibrinogén szint egy bizonyos határ felett már nem tud további aggregatiót indukálni, sőt annak csökkenése jöhet létre, bár a magas fibrinogén szint gátolhatja a meglévő aggregátumok disaggregációját is.

A vörösvérsejt aggregatio egy dinamikus folyamat, melyben egyensúly alakul ki az aggregációs és a disaggregációs tényezők között. Általánosságban elmondhatjuk, hogy az aggregatio függ az erythrocyták tulajdonságaitól, mechanikai és fizikokémiai jellemzőitől. A vörösvérsejt aggregatio kialakulásában a nagy molekulású, elágazó térszerkezetű fehérje, a fibrinogén játszik elsődleges szerepet, azonban számos más plazma faktor (pl. nagy molekulású globulinok) is hatással van a folyamatra. Az in vitro vizsgálatok során alacsonyabb fibrinogén koncentráció mellett aggregációs értékek az in vivo, magasabb plazma fibrinogén szintű vizsgálatokkal megegyezők. Tehát közel azonos mértékű vörösvérsejt aggregatiót mértünk in vivo és in vitro vizsgálatokban jelentősen különböző fibrinogén koncentrációk mellett, melynek háttérében elsősorban az áll, hogy in vivo, a teljes vérben a fibrinogénen kívül más faktorok is fontos szerepet játszanak az aggregatio/disaggregatio folyamatában.

3. Haemorheológiai faktorok vizsgálata hypertensív retinopathiás betegekben

Különböző súlyosságú hypertóniás betegek haemorheológiai paramétereinek vizsgálata, s azok összefüggése a szemfenéki érelváltozások súlyosságával:

3.1. A mért haemorheológiai paraméterek (haematocrit, fibrinogén szint, plazma és teljes vér viszkozitás) a hypertóniás betegeknél a kóros tartományban voltak és szignifikánsan magasabb értékeket mutattak az egészséges kontroll csoportnál.

3.2. A betegeket a szemfenéki elváltozások súlyossága alapján 3 csoportba (I-II-III. stádiumú hypertensív retinopathia) osztottuk. Az 1. csoportban (8 beteg) az átlagos vérnyomás 129/84, a 2. csoportban (18 beteg) 151/91, míg a 3.

csoportban (7 beteg) 161/98 Hgmm volt, mely jelzi, hogy a betegek többségében (2. és 3. csoport) a magas vérnyomás nem volt kellően kontrollálva.

3.3. A szemfenéki elváltozás súlyosbodásával a haemorheológiai paraméterek romló tendenciája is megfigyelhető volt. Az 1. csoportba tartozó betegeknél (I. stádiumú retinopathia) a haematocrit és a fibrinogén szint a normál tartományban voltak, míg a plazma és teljes vér viszkozitás enyhén emelkedett értéket mutattak, de nem különböztek szignifikánsan az egészséges kontrolloktól. A 2. csoport betegeinél (II. stádiumú retinopathia) a haematocrit, fibrinogén, plazma és teljes vér viszkozitás szignifikánsan emelkedettek voltak ($p < 0.05$ és $p < 0.01$) az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. A 3. betegcsoportban (III. stádiumú retinopathia) az összes mért haemorheológiai paraméter a kóros tartományban volt, és szignifikánsan ($p < 0.01$ és $p < 0.001$) magasabb értékeket mutatott, nem csak az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, de a legtöbb paraméter (haematocrit, fibrinogén szint, teljes vér viszkozitás) tekintetében még az első csoport betegeihez hasonlítva is.

4. Haemorheológiai faktorok vizsgálata diabeteses retinopathiás betegekben

A vizsgálatban szereplő betegeknél a betegség tartama átlagosan 13 évre tehető, ennél lényegesen több, átlagosan 22 év betegség fennállási idővel vannak képviselve a proliferatív retinopathiás betegek.

4.1. Szembetűnő a magas vércukorszint, mely a vizsgálatban résztvevő betegek nem megfelelően beállított szénhidrát-anyagcseréjére utal. E tekintetben nem találtunk eltérést a non-proliferatív és a proliferatív diabeteses retinopathiás betegek között.

4.2. A diabetes betegeknél a haematocrit, a plazma fibrinogén szint, a plazma és teljes vér viszkozitás szignifikánsan magasabb ($p < 0.01$ és $p < 0.001$), mint az egészséges kontroll csoportban.

4.3. A Myrenne aggregométerrel mért aggregációs indexben növekvő tendencia volt megfigyelhető, bár ez nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

4.4. A LORCA aggregométerrel mért valamennyi aggregációs paraméter szignifikánsan rosszabb volt ($p < 0.01$), mint a kontroll csoportban.

4.5. Az adatok további elemzése során a diabeteses betegeket a szemfenéki kép alapján két csoportba soroltuk. A két csoportot (non-proliferatív, illetve preproliferatív és proliferatív) külön-külön is megvizsgáltuk, de szignifikáns különbséget a haemorheológiai paraméterekben nem találtunk.

5. Haemorheológiai faktorok vizsgálata glaucoma simplexes betegeknél

Low tension glaucoma simplexes betegek haemorheológiai paramétereinek vizsgálata, melyeknek fontos szerepet tulajdoníthatunk a papilla excavatiojának kialakulásában, és a következményes látótérkiesésekben:

5.1. A mért haemorheológiai paraméterek (haematocrit, fibrinogén szint, plazma és teljes vér viszkozitás) glaucoma simplexes betegeknél szignifikánsan magasabbak ($p < 0.001$) voltak az egészséges kontroll csoport értékeinél.

5.2. A csak glaucomás betegcsoport haemorheológiai paraméterei is szignifikánsan magasabb értékeket mutattak (haematocrit: $p < 0.01$, plazma fibrinogén, plazma és teljes vér viszkozitás: $p < 0.001$) a kontroll csoport értékeihez hasonlítva.

5.3. Azon glaucomás betegeknél mért haemorheológiai faktorok, akiknél a glaucoma más betegséggel is társult, nem csak a kontroll csoport eredményeihez viszonyítva voltak szignifikánsan magasabbak ($p < 0.001$), hanem a csak glaucoma betegségben szenvedő betegekhez hasonlítva is szignifikáns eltérést mutattak (haematocrit: $p < 0.001$, plazma viszkozitás: $p < 0.05$, teljes vér viszkozitás: $p < 0.01$). A plazma fibrinogén is lényegesen magasabb értéket mutatott a más betegséggel is együttjáró glaucomás betegcsoportban, mint a fiatalabb, csak glaucomában szenvedő betegek között, azonban itt szignifikáns különbséget kimutatni nem tudtunk.

5.4. A vizsgált simplex glaucomás betegek 40%-a volt hypertóniás, 16%-a diabetes mellitusban, és 12%-a ISZB-ben szenvedett.

A glaucomás betegcsoport átlagos vérnyomása 144/90 Hgmm, ezen belül az ismert és kezelt hypertóniások vérnyomás értéke átlagosan 154/95 Hgmm volt.

A vizsgálatban részt vevő diabeteses betegek reggeli éhgyomri átlagos vércukor értéke 11,6 mmol/l volt. Valamennyi beteg orális antidiabetikumot szedett.

Ezek az eredmények is megerősítik a korábban is megfogalmazott következtetéseket, mely szerint a populáció nagy hányadát érintő krónikus betegségek nem kellően gondozottak, s ugyanakkor ezek szövődményeivel a későbbiekben komolyan számolni kell.

6. Haemorheologiai faktorok vizsgálata haemodilutioval kezelt szemfenéki kórképekben

Az isovolaemiás haemodilutioval kezelt betegek haemorheologiai paramétereinek alakulása:

6.1. Az isovolaemiás haemodilutio elvégzése előtt valamennyi haemorheologiai paraméter (haematocrit, plazma és teljes vér viszkozitás) szignifikánsan magasabb volt az egészséges kontroll csoport értékeihez viszonyítva ($p < 0.001$).

6.2. A haemodilutio hatására, a közvetlenül utána elvégzett haemorheologiai vizsgálat szignifikáns javulást ($p < 0.001$) mutatott az összes vizsgált haemorheologiai paraméterben, és ez a szignifikáns csökkenés fennmaradt a haemodilutio utáni első hónap végéig is (haematocrit és plazma viszkozitás: $p < 0.01$, teljes vér viszkozitás: $p < 0.001$).

6.3. A vizsgálatban részt vevő betegek látásélességét vizsgálva nem találtunk változást a hypertensiv retinopathiás betegek között. Az időskori száraz típusú macula degenerációs betegek között egy betegnél, a vena centralis retinae occlusios betegeknél három betegnél észleltünk kismértékű javulást. Egy betegnél sem tapasztaltuk a kezelés elvégzése után a látásélesség további romlását.

Következtetések

Vizsgálataink során haemorheologiai és szabadgyökös változásokat tanulmányoztunk in vitro és szemfenéki elváltozással bíró vascularis betegségekben.

1./ In vitro rheologiai modelleken tanulmányoztuk a szabadgyök generátor phenazin-methosulphate (PMS) vörösvértest károsító hatását illetve a károsodás kivédésének lehetőségeit.

Megállapítottuk, hogy a különböző vascularis betegségek kezelésében elterjedten használt pentoxiphyllin, piracetam, vinpocetin illetve a glaucoma kezelésében használt timolol részlegesen képes kivédeni a PMS (ill. szabadgyökök) által indukált vvt membránkárosodást, ezáltal a vvt-k struktúrális illetve mechanikai jellemzői javulnak, mely a vvt deformabilitás és így filtrabilitás növekedésében nyilvánul meg. Ennek kitüntetett jelentősége van a szemfenéki microcirculatióban.

2./ A különböző mérőrendszerekben történő vvt aggregatio meghatározások során hasonló irányú, de gyakran eltérő mértékű változások mérhetők. Ez felhívja a figyelmet egyrészt arra, hogy eredményeinket mindig annak tudatában kell értékelnünk, hogy azok döntően tájékozódó jelleggel alkalmazhatók az érpályán belüli, in vivo viszonyok megítélésére. Másrészt hangsúlyt kell fordítani arra is, hogy lehetőség szerint a teljes haemorheologiai panel meghatározásra kerüljön, mert az egyes részeredmények párhuzamos értékelése nagy segítséget nyújthat a mérési módszerekből eredő hiányosságok kiküszöbölésére. Ugyanakkor ezek az összehasonlító mérések ösztönzően hatottak a nemzetközi standardizáció kidolgozására is.

3./ Essentialis hypertoniás betegekben az összes vizsgált haemorheologiai paraméter kórosan emelkedett volt, s értékük összefüggést mutatott a vascularis szövődmények súlyosságát jelző szemfenéki érelváltozás mértékével.

Vizsgálataink arra utalnak, hogy a haemorheologiai faktorok a hypertoniás célszervkárosodás kialakulásában is szerepet játszanak, s hogy a hypertonia megfelelő gyógyszeres kezelése ezeket a változásokat kedvező irányba befolyásolhatja.

4./ Diabetes mellitusos retinopathiás betegekben az összes vizsgált haemorheologiai paraméter kórosan emelkedett volt. A macrorheologiai paraméterek mellett a diabeteses betegekben a vvt aggregatio is szignifikánsan magasabbnak bizonyult az egészséges kontrollokhöz viszonyítva, feltehetően elsősorban a magasabb fibrinogén szint miatt.

Vizsgálatunk során ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a diabeteses csoporton belül a non-proliferatív és proliferatív retinopathiások között

- kivéve a betegség fennállásának idejét -, mely talán a két csoportban közel azonosan magas vércukorszinttel magyarázható. A nagyfokban emelkedett vércukorszint értékek jelzik, hogy bár ezek a betegek évek óta gyógyszeres kezelésben részesülnek, a vércukor kontroll - hasonlóan a hypertóniához - itt sem megfelelő.

5./ Simplex glaucomás betegekben az összes vizsgált haemorheológiai paraméter szignifikánsan emelkedett volt az egészséges kontroll csoport értékeihez viszonyítva.

A csak glaucomás betegek haemorheológiai paraméterei között elsősorban a fibrinogén, a plazma és a teljes vér viszkozitás mutatott magas szignifikáns eltérést a kontroll csoport betegihez viszonyítva.

Egyéb vascularis és anyagcsere betegségekkel is társuló glaucomás betegekben mért haemorheológiai faktorok nem csak az egészséges kontollokhoz viszonyítva mutattak kórosan emelkedett értékeket, hanem a csak glaucomás betegcsoporthoz viszonyított eltérések is szignifikánsnak bizonyultak.

A simplex glaucomás betegek között a „népbetegségek”-ként számon tartott hypertonia, diabetes mellitus, valamint az ischaemiás szívbetegség nagyobb százalékban fordul elő, mint az átlag populációban, ami azzal magyarázható, hogy a glaucoma kialakulásával a negyvenes élet évektől számolunk, amikor a már említett betegségek is nagyobb prevalenciával jelentkeznek.

A simplex glaucoma kezelésében gyakran alkalmazott béta-blokkoló szemcsepp közismerten szemnyomáscsökkentő - csarnokvíz termelődést csökkentő - hatásán túl a kórosan termelődő szabadgyökök befogása által is kedvező hatással lehet a betegség prognózisára.

6./ A haemodilution átesett szemészeti betegek korábbi kóros haemorheológiai paramétereinek szignifikáns javulása volt kimutatható még a beavatkozás elvégzése után 1 hónappal is, mely ezen hatáson túl kismértékű látásélesség javulást is eredményezett.

Összefoglalva, eredményeink arra engednek következtetni, hogy a haemorheológiai faktorok és a szabadgyökös reakciók fontos szerepet töltenek be különböző szemészeti kórképek pathogenesisében. A haemorheológiai

paraméterek közül több elsődleges rizikófaktornak tekinthető, így ezek meghatározása, majd kóros esetben kiküszöbölésük, gyógyításuk hozzájárulhat a vascularis betegségek primaer és secundaer prevenciójának hathatósabb megvalósításához. A fenti faktorok szerepének ismerete a már kialakult betegségek esetén is fontos, hiszen hozzájárulhatnak a gyógykezelési forma, a legmegfelelőbb gyógyszerek megválasztásához, s új hatásmechanizmusú gyógyszerek kifejlesztéséhez. Eredményeink gyakorlati hasznosítása lehetőséget biztosíthat ahhoz, hogy az általunk felvázolt, komplexebb szemlélet segítségével további sikereket érjünk el a vascularis betegségek megelőzése és gyógyítása terén.

Az értekezés témakörében megjelent közlemények

Könyvfejezet

VÉKÁSI J. Haemorheologia a szemészetben. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 13-24, 1999.

Teljes közlemények

1. VEKASI, J., TOTH, K., JURICKSKAY, I. and KOVACS, B. The role of hemorheological factors in hypertensive retinopathy. Clin. Hemorheol., 16, 187-192, 1996.
2. TOTH, K., KESMARKY, G., VEKASI, J., NEMES, J., CZOPF, L., KAPRONCZAY, P., HALMOSI, R., JURICKSKAY, I. Hemorheological and hemodynamic parameters in patients with essential hypertension and their modification by alpha-1 inhibitor drug treatment. Clin. Hemorheol. Microcirc., 21, 209-216, 1999.
3. VEKASI, J., MARTON, ZS., KESMARKY, G., CSER, A., RUSSAI, R., HORVATH, B. Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy. Clin. Hemorheol. Microcirc., 24, 1-6, 2001.
4. MARTON, ZS., KESMARKY, G., VEKASI, J., CSER, A., RUSSAI, R., HORVATH, B. and TOTH, K. Red blood cell aggregation measurements in whole blood and fibrinogen solutions by different methods. Clin. Hemorheol. Microcirc., 24, 75-83, 2001.
5. VÉKÁSI J., MÁRTON ZS., KÉSMÁRKY G., CSER A., RUSSAI R. és KOVÁCS B. Haemorheologiai faktorok szerepe hypertóniás és diabeteses retinopathiában. Orv. Hetilap, 142, 1045-1048, 2001.
6. MARTON, ZS., HALMOSI, R., HORVATH, B., ALEXI, T., KESMARKY, G., VEKASI, J., BATTYANY, I., HIDEG, K. and TOTH, K. Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. J. Cardiovasc. Pharm., 38, 745-753, 2001.
7. HORVATH, B., MARTON, ZS., HALMOSI, R., ALEXI, T., SZAPARY, L., VEKASI, J., BIRO, ZS., HABON, T., KESMARKY, G., TOTH, K. Scavenger effect of different cerebrovascular drugs. Clin. Neuropharmacol., 25, 37-42, 2002.
8. HORVÁTH B., MÁRTON ZS., HALMOSI R., ALEXI T., SZAPÁRY L., VÉKÁSI J., BÍRÓ ZS., HABON T., KÉSMÁRKY G., TÓTH K. Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata. Orv. Hetilap, 143, 13-17, 2002.
9. VÉKÁSI J. A diabeteses retinopathia kezelése, gondozása. Granum, 5, 17-21, 2002.

10. TOTH, K., KESMARKY, G., MARTON, ZS., VEKASI, J. Hemorheology and cardiovascular diseases. Clin. Hemorheol. Microcirc., accepted for publication.

Folyóiratban megjelent idézhető előadáskivonatok

1. VEKASI, J., TOTH, K. and KOVACS, B. The role of hemorheological factors in hypertensive retinopathy. Clin. Hemorheol., 13, 395, 1993.
2. VEKASI, J., TOTH, K., JURICKSKAY, I. and KOVACS, B. The effect of hemodilution in patients with retinal disorders. Biorheol., 32, 354, 1995.
3. VEKASI, J., TOTH, K., JURICKSKAY, I. and KOVACS, B. Role of hemorheological factors and effect of hemodilution in different retinal disorders. Rev. Port. Hemorheol., 12, Suppl. 1: 160, 1997. Clin. Hemorheol. Microcirc., 20, 308, 1999.
4. TOTH, K., KESMARKY, G., VEKASI, J., NEMES, J., CZOPF, L., KAPRONCZAY, P., HALMOSI, R., JURICKSKAY, I. Hemorheological and hemodynamic parameters in patients with essential hypertension and their modification by alpha-1 inhibitor drug treatment. 2nd International Conference on Hemorheology and Tissue Oxygenation in Hypertension and Vascular Diseases, October 29-31, 1998, Bari, Italy. Clin. Hemorheol. Microcirc., 21, 209, 1999.
5. TÓTH K., KÉSMÁRKY G., VÉKÁSI J., NEMES J., CZOPF L., HABON, T., KAPRONCZAY P., HALMOSI R., JURICKSKAY I., MÓZSIK GY. Haemorheologiai és haemodinamikai paraméterek vizsgálata és azok változása alfa-1 receptor blokkoló kezelés hatására essentialis hypertóniában. Hypertonia és Nephrologia Suppl. 2, 5, 237, 1998.
6. VEKASI, J., KESMARKY, G., CSER, A., RUSSAI, R., MARTON, ZS., JURICKSKAY, I., HARDEMAN, M., TOTH, K. Hemorheological parameters of patients with hypertensive and diabetic retinopathy. Biorheol., 36, 147, 1999.
7. MÁRTON ZS., KÉSMÁRKY G., VÉKÁSI J., PAPP E., RUSSAI R., CSER A., JURICKSKAY I., TÓTH K. Haemorheologiai faktorok változásai ischaemiás szívbetegségben, hypertóniában és diabetes mellitusben. Magyar Kardiológusok Társasága 2000. évi Tudományos Kongresszusa, 2000. május 11-13., Balatonfüred. Card. Hung. Suppl. 2000/3, 7, 2000.
8. TOTH, K., MARTON, ZS., KESMARKY, G., VEKASI, J., PAPP, E., RUSSAI, R., CSER, A., JURICKSKAY, I. Hemorheological parameters in ischemic heart disease, hypertension and diabetes mellitus. Min. Cardioang., 48, Suppl. 1, 52, 2000.
9. VEKASI, J., JURICKSKAY, I., KOVACS, B. The role of hemorheological factors in patients with low tension glaucoma. Biorheol., 39, 685, 2002.

Köszönetnyilvánítás

A közel egy évtizedes kutatómunka során több klinikussal, elméleti és határterületi kutatóval kerültem aktív munkakapcsolatba, így nincsen lehetőség mindenki részére külön köszönetet mondani. A kiemelt köszönet azon kutatóknak, munkatársaknak, barátoknak szól, akik pályámat alapvetően befolyásolták, meghatározóan segítették.

Munkahelyi vezetőim közül klinikánk igazgatójának, Kovács Bálint professzornak (PTE ÁOK Szemészeti Klinika) tartozom külön köszönettel, aki mind tudományos, mind klinikai pályámat önzetlenül segítette.

A külföldi kollaborációval folytatott kutatások során Herbert Meiselman professzor (USC Biofizikai és Élettani Intézet, Los Angeles, USA) és Max Hardeman professzor (Akadémiai Orvosi Centrum, Belgyógyászat, Klinikai Haemorheológiai Laboratórium, Amszterdam, Hollandia) nyújtott kiemelkedő segítséget.

Munkám nem készülhetett volna el a PTE ÁOK más intézeteivel közösen végzett kutatások, s ezen intézetek, laboratóriumok vezetőinek segítségével nélkül. Itt programvezetőm, Hideg Kálmán professzor (Szerves- és Gyógyszerkémiai Intézet), Tóth Kálmán professzor és Juricskay István docens (I. sz. Belgyógyászati Klinika), valamint Késmárky Gábor, Márton Zsolt és Alexy Tamás doktorok (I. sz. Belgyógyászati Klinika) éveken át tartó támogatását kell kiemelnem.

Szorosabb munkahelyemen, a Szemészeti Klinikán, Bíró Zsolt egyetemi docenstől és Pámer Zsuzsanna egyetemi adjunktustól kaptam a legtöbb közvetlen segítséget.